

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 août 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/068281 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61L 15/28

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP03/01424

(22) Date de dépôt international :
13 février 2003 (13.02.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/01955 15 février 2002 (15.02.2002) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : OC-TARIS [CH/CH]; 7, avenue de Villardin, CH-1009 Pully (CH).

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : GUILLOT, François [CH/CH]; La Sapelle, Ch-1058 Villars-Tiercelin (CH). DOMARD, Alain [FR/FR]; 74, boulevard des Belges, F-69006 Lyon (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(74) Mandataire : HENNION, Jean-Claude; Cabinet Beau de Lomenie, 27bis, rue du Vieux Faubourg, F-59800 Lille (FR).

(54) Title: COMPOSITION FOR SKIN HEALING COMPRISING A CHITOSAN HYDROGEL

(54) Titre : COMPOSITION POUR LA PREPARATION CUTANEE COMPRENANT UN HYDROGEL DE CHITOSANE

(57) Abstract: The composition for healing and formation of scar tissue on skin lesions of chronic or acute wounds, comprises exclusively a hydrogel of chitosan, the degree of acetylation of which is greater than 40 % and preferably comprises 2 to 6 %. The embodiment may be a dressing either in the form of a sheet with a reduced thickness of 1 to 10mm, optionally associated with a support sheet, for example made from cellulose, or in the form of particles of reduced size, or furthermore, in the form of a paste comprising ground material. For the latter case the chitosan hydrogel is prepared by milling in water and partially removing the water to give a paste.

(57) Abrégé : La composition pour la réparation et la cicatrisation de lésions cutanées de type plaies chroniques ou aiguës, est constituée exclusivement d'un hydrogel de chitosane dont le degré d'acétylation est au plus de 40%, de préférence compris entre 2 et 6%. Il peut s'agir d'un pansement se présentant ou bien sous la forme d'une plaque ayant une épaisseur réduite, de 1 à 10mm, éventuellement associée à une feuille support notamment en cellulose ou bien sous forme de particules de tailles réduites ou encore sous la forme d'une pâte composée de broyats. Dans de dernier cas, on prépare l'hydrogel de chitosane, on le broie dans l'eau et on élimine partiellement l'eau jusqu'à obtention d'une pâte.

WO 03/068281 A1

BEST AVAILABLE COPY

COMPOSITION POUR LA REPARATION ET LA CICATRISATION
CUTANEE COMPRENANT EXCLUSIVEMENT UN VRAI HYDROGEL
PHYSIQUE DE CHITOSANE

La présente invention concerne une composition et également un pansement
5 destiné à la réparation et la cicatrisation de lésions de type plaies cutanées
chroniques ou plaies aiguës. Elle concerne plus particulièrement une
composition ou un pansement comprenant un vrai hydrogel physique de
chitosane.

Les lésions du type plaies cutanées chroniques et plaies aiguës sont des
10 lésions en profondeur qui touchent à la fois l'épiderme et le derme. On range
parmi ce type de lésions les escarres, les ulcères veineux ou artériels et les
plaies traumatiques ainsi que les brûlures et les radiodermes aiguës. On peut
citer ici d'autres affections dermatologiques générant des plaies cutanées
comme les angiodermes nécrotiques, les épidermolyses bulleuses, et les
15 greffes.

On applique sur de telles lésions des pansements dont la fonction
première est de la protéger du milieu extérieur et qui peuvent également
avoir comme fonction seconde d'améliorer le processus de cicatrisation.

La chitine est le bio-polymère le plus répandu dans la nature avec la
20 cellulose. Elle peut être extraite du squelette de certains animaux, par
exemple l'exosquelette de certains crustacés, comme le homard, le crabe ou
la crevette ou encore l'endosquelette de calamar. La chitine et le chitosane
sont constitués des deux mêmes unités monomères, la N-acétyl-D-
glucosamine et le D-glucosamine. La chitine comporte une proportion
25 importante d'unités monomères N-acétyl-D-glucosamine, supérieure à 60 %.
Par contre le chitosane comporte une proportion d'unités monomères N-
acétyl-D-glucosamine inférieure à 60%. Le chitosane est notamment obtenu
par désacétylation totale ou partielle de la chitine.

La chitine et le chitosane ont des propriétés de bio-activité, comme
30 l'activation du processus de cicatrisation, bio-compatibilité et également de
bio-dégradabilité et bio-résorbabilité qui ont conduit à une utilisation
importante de ces polymères dans le domaine médical. S'agissant notamment
de la cicatrisation de plaies chroniques, on a déjà proposé dans le document

FR.2.736.835 un pansement constitué d'un gel de chitine ou de chitosane acétylé avec un degré d'acétylation d'au moins 60%, ce qui correspond à un gel de chitine, selon la définition de la chitine rappelée ci-dessus.

Un gel physique est un réseau tri-dimensionnel de chaînes polymères
5 reliées entre elles par des jonctions réversibles (non covalentes). Cette définition est différente de celle qui consiste, à tort, à appeler gel une solution très visqueuse. On parle d'hydrogel lorsqu'il s'agit d'un mélange contenant un polymère et de l'eau à plus de 90%. Ainsi dans le document FR2.736.835, le pansement se présente sous la forme d'un réseau tridimensionnel constitué
10 par un mélange d'eau et de chitine, la structure dudit réseau étant fonction des conditions opératoires mises en œuvre. Selon ce document, lorsque le pansement est appliqué sur la lésion, il se produit un développement cellulaire qui pénètre dans le gel, plus précisément dans les emplacements laissés libres par le réseau tridimensionnel de chitine. De plus dans les parties du
15 pansement en contact avec la lésion, il se produit une dégradation progressive du réseau tridimensionnel par hydrolyse de la chitine, grâce à la présence de systèmes hydrolytiques tels que le lysozyme. Il y a donc une consommation progressive du pansement par bio-dégradation et bio-résorption du réseau tridimensionnel au fur et à mesure du développement
20 cellulaire qui devrait, selon ce document, conduire à la reconstruction du derme et reformer l'épiderme, jusqu'à épithélialisation complète.

Or, il s'avère, selon le demandeur, que ce résultat n'est pas atteint de manière satisfaisante par le pansement proposé par le document FR.2.736.835.

25 Le but que s'est fixé le demandeur est de proposer une composition et également un pansement comprenant ladite composition, qui permet, non seulement la protection de la lésion du milieu extérieur mais également la reconstruction cellulaire du derme et de l'épiderme allant jusqu'à la cicatrisation complète, dans des conditions optimales.

30 Ce but est parfaitement atteint par la composition pour la réparation et la cicatrisation de lésions cutanées de type plaies chroniques ou aiguës qui, de manière connue par le document FR2.736.835 est constituée d'un hydrogel. De manière caractéristique selon l'invention, il s'agit d'un hydrogel de

chitosane désacétylé dont le degré d'acétylation est au plus de 40%.

Plus la proportion d'unités monomères N-acétyl-D-glucosamine est importante et plus le chitosane est biodégradable et biorésorbable. Ainsi, au contraire de ce qui est recherché par le document FR2.736.835, la composition et le pansement de la présente invention ont des propriétés de biodégradabilité et de bio-résorption très lentes.

De préférence le degré d'acétylation de l'hydrogel de chitosane est de l'ordre ou inférieur à 30%. En effet, il a été constaté une baisse brutale de l'activité de systèmes hydrolytiques lorsque le degré d'acétylation du chitosane atteint un seuil aussi faible. On sait que les systèmes hydrolytiques de type lysozyme ou N-acétyl- β -D-glucosaminidase, reconnaissent parfaitement la structure naturelle de la chitine, avec ses unités monomères principalement de N-acétyl-D-glucosamine. Par contre ces systèmes hydrolytiques ne reconnaissent pas un biopolymère comprenant exclusivement des unités monomères D-glucosamine. Ainsi plus le chitosane sera désacétylé et moins il sera biodégradable et biorésorbable.

Dans une variante encore préférée, le taux d'acétylation du chitosane est compris entre 2 et 6%.

De plus, contrairement à ce qui est prévu dans le document FR.2.736.835, le développement cellulaire ne pénètre pas dans l'hydrogel selon l'invention, le réseau tridimensionnel de chitosane fortement désacétylé ayant un encombrement stérique tel qu'il ne permet pas aux cellules d'y pénétrer. En effet, la taille des pores en surface de ce type d'hydrogel est comprise entre 0,1 et 5 μ m, ce qui est très inférieur à la taille des cellules.

Par contre le demandeur a constaté que ce développement cellulaire se produisait à l'interface entre la lésion et l'hydrogel et que ce développement cellulaire se faisait dans des conditions optimales. Cette interface est particulièrement complexe et cette dernière évolue pendant la durée de la cicatrisation. Cependant, on peut supposer que cette interface est constituée par de nombreux éléments, notamment des produits sanguins comme la fibrine ou le fibrinogène, le facteur von Willebrand, ainsi que par les produits libérés par les plaquettes activées comme la fibronectine, les facteurs de

croissances, PDGF, bFGF, TGF α et TGF β . Cette interface pourrait aussi jouer un rôle prépondérant pendant la phase inflammatoire en piégeant les polynucléaires neutrophiles, les monocytes et les facteurs libérés par ces cellules circulantes comme le TNF α , TGF β et le VEGF. De plus, on peut
5 estimer que cette interface joue encore un rôle important pendant la phase de formation du tissu de granulation comprenant l'angiogénèse puisque des facteurs de croissance similaires sont impliqués ici (EGF, TNF α , TGF β et PDGF). Finalement, on peut supposer que cette interface continue son rôle de "chef d'orchestre" de la cicatrisation pendant la dernière étape correspondant
10 à l'épithélialisation aidant ainsi la migration des cellules épithéliales en fixant les facteurs de croissance de la famille de l'EGF.

On peut encore supposer que lors de ce développement cellulaire, il se produit une synthèse d'anticorps spécifiques du chitosane fortement désacétylé, induisant une réponse inflammatoire faible, ce qui a bien
15 évidemment un effet bénéfique sur la cicatrisation. Cette régulation de la phase inflammatoire dans le processus de cicatrisation conduit à une cicatrice ayant un très bon aspect esthétique, du fait qu'il n'y a pas développement anarchique de fibroblastes, pouvant conduire à des cicatrices kéloïdiennes ou hypertrophiques.

20 A l'inverse, lorsque le développement cellulaire se fait par pénétration et colonisation d'un réseau tridimensionnel, ceci gêne l'orientation du néo-tissu formé et sa vascularisation, ce qui induit des défauts sur le plan esthétique.

Certes il était déjà connu, dans le document EP.O.296.078, de mettre en œuvre, dans le domaine des bio-matériaux, du chitosane ayant un degré
25 d'acétylation compris entre 10 et 40%. Cependant, dans ce cas, le chitosane est combiné obligatoirement avec du collagène et un glycosaminoglycane. Cette combinaison conduit à la formation d'un réseau ionique de forte cohésion, les trois composants de ladite combinaison comportant des groupements ionisables interagissant les uns avec les autres. Par exemple,
30 dans le cas de la mise en œuvre des chondroïtines 4 et 6 - sulfate comme glycosaminoglycanes, les groupements carboxyles et amines du collagène se lient respectivement aux fonctions amines du chitosane et aux groupements

sulfate et carboxyle des chondroïtines 4 et 6 sulfate. En outre, les groupes acide et sulfate des chondroïtines 4 et 6 sulfate peuvent se lier ioniquement aux fonctions amines du chitosane.

5 Le biomatériau du document EP.296.078, qui ne correspond pas à un hydrogel mais à un produit lyophilisé type éponge, est entièrement biodégradable en particulier par la collagénase, même si la vitesse de dégradation enzymatique est réduite jusqu'à 50% du fait de la présence de chitosane et de glycosaminoglycanes dans le réseau ionique.

10 Selon la présente invention, la composition pour la réparation et la cicatrisation des lésions cutanées doit être laissée constamment en contact avec ladite lésion. Il n'y a donc pas, comme cela se pratique habituellement, de renouvellement du pansement entraînant la perte de tous les produits cellulaires au sens large participant activement à la cicatrisation. En effet, étant donné que le développement cellulaire se produit à l'interface entre la
15 lésion et la composition de l'invention, le retrait de ladite composition risquerait de détruire localement l'action bénéfique apportée par l'hydrogel de chitosane fortement désacétylé.

De préférence, le pansement formé à partir de la composition de l'invention se présente sous la forme d'une plaque ayant une épaisseur
20 réduite, de 1 à 10 mm. Cette plaque est alors transparente ou au moins translucide, ce qui permet de procéder à un examen visuel de l'évolution de la plaie, au moins au démarrage du traitement, avant que certains constituants des exsudats puissent éventuellement gêner cet examen visuel.

Il a été remarqué que tant que l'épithélialisation n'est pas terminée, la
25 plaque formant le pansement de l'invention adhère légèrement à la plaie. Par contre cette adhérence disparaît lorsque l'épithélialisation est terminée, ce qui permet un retrait particulièrement facile du pansement en fin de traitement.

De plus la reconstruction cellulaire induite par l'hydrogel de chitosane fortement désacétylé donne un néo-tissu parfaitement orienté tant pour les
30 fibres de collagène que pour la vascularisation. Ce néo-tissu a un aspect remarquable, sans hyper-bourgeonnement. On remarque également qu'en mettant en oeuvre la composition de l'invention, la cicatrisation ne se fait pas uniquement par les berges de la lésion et que de plus elle évite la formation

d'une croûte. Il est supposé, par le demandeur, que cette reconstruction cellulaire tout à fait remarquable est due au piégeage de facteurs de croissances par l'hydrogel de chitosane fortement désacétylé. En particulier, dans le cas de brûlures du deuxième degré superficiel et profond, l'application de la composition de l'invention facilite le développement cellulaire à partir des réserves de cellules souches qui se trouvent à la base des follicules pileux.

La présentation de la composition de l'invention sous la forme d'une plaque est destinée à réaliser un contact surfacique. Elle convient en particulier lorsque la lésion se présente comme une cavité peu profonde et largement accessible.

Lors de sa mise en place, la plaque est manipulée par le praticien. Il est donc souhaitable qu'elle présente une bonne tenue mécanique, pour éviter qu'elle ne se déforme ou se dégrade lors de cette manipulation.

S'agissant d'une plaque formée exclusivement par un hydrogel de chitosane ayant un degré d'acétylation d'au plus 40%, il est préférable que sa masse molaire soit d'au moins 400.000 g/mol. La résistance mécanique du gel dépend notamment de cette masse molaire et, à partir de ce seuil, on considère que la plaque de 1 à 10 mm a une tenue suffisante pour être manipulée. La valeur de la masse molaire est mesurée selon la technique de diffusion de la lumière et non pas par la mesure de viscosité considérée aujourd'hui comme donnant des résultats erronés.

Plus précisément, la masse molaire moyenne en poids (M_w) du polymère est déterminée à partir de mesures de diffusion de la lumière à 18 angles différents, à l'aide du spectromètre Dawn DSP-EOS (Wyatt). La masse molaire moyenne est alors réduite de l'exploitation d'un diagramme de Zimm, grâce aux valeurs calculées à partir de l'équation de Rayleigh-Debye. Cette méthode nécessite la connaissance de l'incrément d'indice de réfraction du polymère (dn/dc) dans le solvant utilisé pour l'expérience précédente. Ce paramètre est mesuré à l'aide d'un interféromètre opérant à la même longueur d'onde que l'appareil de diffusion de la lumière.

Du fait que l'effet de réparation et de cicatrisation se produit à l'interface entre le gel et la lésion, en théorie il serait possible de réduire l'épaisseur de la plaque, ne serait-ce que pour des questions économiques, mais elle serait

difficile à manipuler et plus fragile. Pour pallier cet inconvénient, il est proposé un pansement se présentant sous la forme d'une plaque d'hydrogel de chitosane, comme ci-dessus, d'épaisseur réduite, par exemple de 1 à 3 mm, cette plaque étant supportée par une feuille support de préférence à base de cellulose, notamment en papier. Dans ce cas, la tenue mécanique du pansement est principalement apportée par la feuille support, qui, de plus, évite la déformation de la plaque en cas de mise sous tension du pansement. Le fait que la feuille support soit à base de cellulose évite tout phénomène allergène. La cellulose est un polymère naturel qui ne présente aucune contre-indication d'un point de vue biologique.

De préférence, la feuille support a une dimension supérieure à celle de la plaque, éventuellement dans des proportions autorisant son enroulement autour d'un membre. Dans ce dernier cas, la feuille support peut être dans les zones extérieures à la plaque, muni de moyens de fixation permettant son maintien en place après enroulement autour d'un membre, moyens qui peuvent être notamment adhésifs ou auto-agrippants.

L'assemblage de la plaque et de la feuille support est réalisé par imprégnation de la feuille support par la solution de chitosane, lors de la formation du gel. Il peut s'agir d'une imprégnation de surface, avec diffusion partielle ou totale du gel de part et d'autre du support.

Etant donné que le papier est naturellement hydrophile, lors de l'imprégnation précitée, il absorbe de l'eau de la solution de chitosane, ce qui tend à concentrer – au moins localement – l'hydrogel en chitosane. Ceci peut être évité en humidifiant le papier lors de ladite imprégnation ou en choisissant comme feuille support un papier sulfurisé ou une feuille d'un matériau hydrophobe ou rendu hydrophobe. S'agissant du papier sulfurisé, ses pores sont bouchés et il garde un certain caractère hydrophile, ce qui permet un meilleur contrôle de l'hydratation de la plaie.

Cette présentation sous forme de plaque – avec ou sans feuille support – n'est pas exclusive de l'invention. L'hydrogel de chitosane fortement désacétylé peut se présenter sous forme de particules de tailles plus ou moins réduites, par exemple obtenues par broyage d'une plaque préformée.

Dans un mode de présentation particulièrement avantageux, ces

particules se présentent sous la forme d'une pâte, conditionnée dans un contenant approprié, par exemple un tube ou une seringue.

Pour obtenir une telle pâte, on réalise le broyage d'une plaque d'hydrogel de chitosane (telle que décrite ci-dessus) dans de l'eau, puis on élimine
5 partiellement l'eau par centrifugation jusqu'à obtenir ladite pâte.

La pâte peut être introduite dans une cavité et y séjourner jusqu'à cicatrisation. Dans ce cas, si la cavité est ouverte vers l'extérieur, il n'y a pas bio-résorption de l'hydrogel et celui-ci est repoussé progressivement vers l'extérieur, au fur et à mesure de la reconstruction du néo-tissu.

10 La description qui va suivre concerne un exemple préféré de préparation d'un vrai gel physique de chitosane, ayant un degré d'acétylation compris entre 2 et 6%, sous forme d'une plaque utilisable comme pansement pour la réparation et la cicatrisation des lésions cutanées de type plaies chroniques ou aiguës, que ces lésions soient chez l'homme ou l'animal.

15 Le chitosane de départ utilisé pour obtenir cet hydrogel a un degré d'acétylation compris entre 2 et 6% et une viscosité supérieure à 4000 cps (solution à 1% dans 99 gr d'acide acétique à 1%, T=25°C). Celui-ci est obtenu par étapes de désacétylation contrôlées à partir de chitine purifiée d'endo-squelettes de calamars. Chaque étape de désacétylation a lieu en bain
20 caustique à concentration de soude élevée.

Après mise en solution, une solution de faible viscosité est préparée (0,5% en poids de chitosane dans une solution acide). Trois étapes de filtration en utilisant des membranes de porosités décroissantes (1,2 ; 0,8 et 0,45 μm) sous une pression maximale de 3 bars sont appliquées au polymère.

25 La solution polymère ainsi filtrée est ensuite précipitée par ajout d'une solution d'ammoniaque concentrée. Ce précipité est alors lavé plusieurs fois pour éliminer l'ammoniaque en excès. Après stabilisation du pH de l'eau de lavage, le produit ainsi obtenu est lyophilisé permettant ainsi d'obtenir le chitosane sous forme solide.

30 Après dissolution du chitosane solide, préféablement en milieu acide acétique, on ajoute goutte à goutte du 1,2 propanediol. Le tout est rapidement dégazé sous vide pendant une durée d'environ une heure.

La formation du vrai gel physique de chitosane selon la présente invention

correspond au passage d'un état de solution (situation antérieure) à un état de gel physique ou hydrogel pour lequel des réticulations physiques entre chaînes se sont formées à partir d'interactions hydrophobes et de liaisons hydrogènes. La solution prend en gel et on obtient donc un gel de chitosane
5 ayant un degré d'acétylation compris entre 2 et 6% et une concentration de chitosane comprise entre 0,2 et 5%.

La taille du gel dépend de la taille du moule choisi. Pour une prise en gel favorable à $T=45^{\circ}\text{C}$, il est préférable de choisir un moule ayant une surface importante ce qui facilite l'évaporation partielle de l'eau et de l'acide acétique
10 conduisant à la gélification.

La neutralisation de l'hydrogel ainsi formé est réalisée par transfert en milieu basique. Cette étape empêche la solubilisation de l'hydrogel dans l'eau à pH physiologique ou lorsque l'hydrogel est en contact avec des solutions ou milieux physiologiques. En final, l'hydrogel est soumis à des rinçages
15 successifs afin d'éliminer le di-alcool et obtenir un pH proche de 7.

L'hydrogel est préférentiellement stérilisé par autoclavage en chaleur humide ($T=121^{\circ}\text{C}$, 30 min). Il est plongé dans un récipient contenant de l'eau ou une solution tamponnée choisie et l'ensemble est placé dans l'autoclave. Après autoclavage, l'eau ou la solution tamponnée est délicatement versée ou
20 aspirée sous hotte stérile. Le gel peut ensuite être emballé stérilement, notamment dans un blister stérile, jusqu'à son utilisation future.

Il est important de souligner qu'aucune réticulation chimique (formation de liaisons covalentes) n'intervient lors de la formation de l'hydrogel de chitosane. C'est un processus purement physico-chimique qui crée cette
25 gélification. Ce qui est obtenu est un vrai gel physique de chitosane.

Sur la figure unique est illustré, en coupe, un exemple de réalisation d'un pansement 1 comportant une plaque 2 formée d'un gel de chitosane ayant un degré d'acétylation d'au plus 40% et un papier support 3 à base de cellulose, supportant ladite plaque 2. La plaque 2 a des dimensions réduites (par
30 exemple de 3cm x 3cm) par rapport à celles du papier 3 (par exemple 20 cm x 5 cm) et est placée de manière médiane vers une zone d'extrémité 4 dudit papier 3. Sur la face 5 supportant la plaque 2, vers l'autre zone d'extrémité 6 est prévue une enduction adhésive 7, sensible à la pression, protégée par une

bande 8 anti-adhérente de protection. Le praticien positionne le pansement 1 avec la plaque 2 recouvrant la lésion sur le bras , entoure le bras avec le papier support 3 jusqu'à recouvrement des deux zones d'extrémité 4,6 après avoir enlevé la bande de protection 8. Le pansement 1 est alors
5 maintenu en place autour du bras, l'enduction adhésive 7 adhérent sur l'autre face 9 du papier support 3.

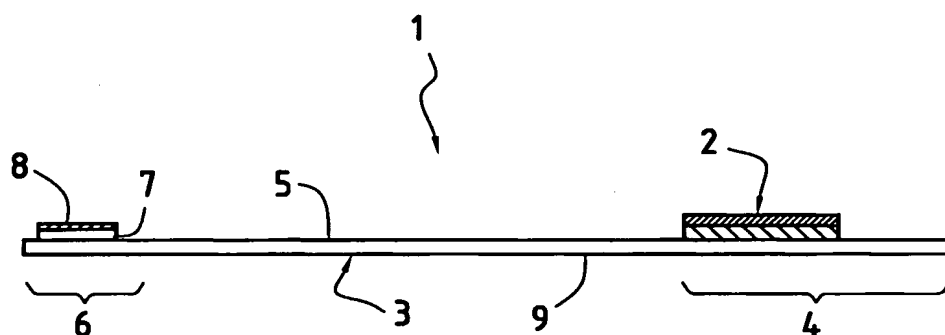
REVENDEICATIONS

1. Composition pour la réparation et la cicatrisation de lésions cutanées de type plaies chroniques ou aiguës, constituée exclusivement d'un hydrogel, caractérisée en ce qu'il s'agit d'un hydrogel de chitosane dont le degré d'acétylation est au plus de 40%.
5
2. Composition selon la revendication 1 caractérisée en ce que le degré d'acétylation de l'hydrogel de chitosane est de l'ordre ou inférieur à 30%.
3. Composition selon la revendication 2 caractérisée en ce que le degré d'acétylation de l'hydrogel de chitosane est compris entre 2 et 6%.
10
4. Pansement ayant la composition selon l'une des revendications 1 à 3 caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une plaque ayant une épaisseur réduite, de 1 à 10 mm.
5. Pansement selon la revendication 4 caractérisé en ce que, s'agissant d'une plaque formée exclusivement par un hydrogel de chitosane ayant un degré d'acétylation d'au plus 40%, sa masse molaire, mesurée selon la technique de diffusion de la lumière, est d'au moins 400.000 g/mol.
15
6. Pansement selon la revendication 4 caractérisé en ce que la plaque d'hydrogel de chitosane est supportée par une feuille support, de préférence à base de cellulose.
20
7. Pansement selon la revendication 6 caractérisé en ce que la feuille support est en papier sulfurisé, ou en un matériau hydrophobe ou rendu hydrophobe.
8. Pansement selon l'une des revendications 6 ou 7 caractérisé en ce que la feuille support a une dimension supérieure à celle de la plaque dans des proportions autorisant son enroulement autour d'un membre.
25
9. Pansement selon la revendication 8 caractérisé en ce que la feuille support est dans les zones extérieures à la plaque, muni de moyens de fixation, notamment adhésifs ou auto-agrippants, permettant son maintien en place après enroulement autour d'un membre.
30
10. Pansement ayant la composition selon l'une des revendications 1 à 3

caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de particules de tailles réduites.

11. Pansement selon la revendication 10 caractérisé en ce qu'il se présente sous forme d'une pâte composée de broyats.
- 5 12. Procédé de préparation du pansement de la revendication 11 caractérisé en ce qu'il consiste à préparer un hydrogel de chitosane ayant la composition selon l'une des revendications 1 à 3, à broyer cet hydrogel dans l'eau, à éliminer partiellement l'eau jusqu'à obtention d'une pâte.

10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01424

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L15/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHATELET C ET AL: "Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 22, no. 3, February 2001 (2001-02), pages 261-268, XP004221084 ISSN: 0142-9612 page 267 -page 268 ---	1-3
A	FR 2 736 552 A (TEXTILE HI TEC SA SOC) 17 January 1997 (1997-01-17) claims --- -/-	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.*** Special categories of cited documents :**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 April 2003

Date of mailing of the international search report

12/05/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01424

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TARAVEL M N ET AL: "Collagen and its interactions with chitosan - III. Some biological and mechanical properties" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 17, no. 4, 1996, pages 451-455, XP004032786 ISSN: 0142-9612 abstract ---	1-12
A	US 4 356 236 A (KOSHUGI JUNICHI) 26 October 1982 (1982-10-26) claims; examples ---	1-12
A	FR 2 736 835 A (ABER TECHNOLOGIES) 24 January 1997 (1997-01-24) cited in the application claims ---	1-12
A	US 5 166 187 A (COLLOMBEL CHRISTIAN ET AL) 24 November 1992 (1992-11-24) claims; examples -& EP 0 296 078 A 21 December 1988 (1988-12-21) cited in the application -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/01424

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2736552	A	17-01-1997	FR 2736552 A1	17-01-1997
US 4356236	A	26-10-1982	JP 1421319 C	29-01-1988
			JP 55167048 A	26-12-1980
			JP 62028697 B	22-06-1987
			CA 1131624 A1	14-09-1982
			DE 3069272 D1	31-10-1984
			DK 255480 A	16-12-1980
			EP 0021750 A1	07-01-1981
FR 2736835	A	24-01-1997	FR 2736835 A1	24-01-1997
			AU 6618196 A	18-02-1997
			WO 9703708 A1	06-02-1997
US 5166187	A	24-11-1992	FR 2616318 A1	16-12-1988
			AT 63825 T	15-06-1991
			DE 3863011 D1	04-07-1991
			EP 0296078 A1	21-12-1988
			WO 8810123 A1	29-12-1988
			GR 3002084 T3	30-12-1992
			JP 2500723 T	15-03-1990

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/EP 03/01424

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61L15/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHATELET C ET AL: "Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 22, no. 3, février 2001 (2001-02), pages 261-268, XP004221084 ISSN: 0142-9612 page 267 -page 268	1-3
A	FR 2 736 552 A (TEXTILE HI TEC SA SOC) 17 janvier 1997 (1997-01-17) revendications	1-12
	--- -/-- ---	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 avril 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/05/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ESPINOSA, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. de Internationale No

PCT/EP 03/01424

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>TARAVEL M N ET AL: "Collagen and its interactions with chitosan - III. Some biological and mechanical properties" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 17, no. 4, 1996, pages 451-455, XP004032786 ISSN: 0142-9612 abrégé</p> <p>---</p>	1-12
A	<p>US 4 356 236 A (KOSHUGI JUNICHI) 26 octobre 1982 (1982-10-26) revendications; exemples</p> <p>---</p>	1-12
A	<p>FR 2 736 835 A (ABER TECHNOLOGIES) 24 janvier 1997 (1997-01-24) cité dans la demande revendications</p> <p>---</p>	1-12
A	<p>US 5 166 187 A (COLLOMBEL CHRISTIAN ET AL) 24 novembre 1992 (1992-11-24) revendications; exemples -& EP 0 296 078 A 21 décembre 1988 (1988-12-21) cité dans la demande</p> <p>-----</p>	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Der... Internationale No

PCT/EP 03/01424

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2736552	A	17-01-1997	FR 2736552 A1	17-01-1997
US 4356236	A	26-10-1982	JP 1421319 C	29-01-1988
			JP 55167048 A	26-12-1980
			JP 62028697 B	22-06-1987
			CA 1131624 A1	14-09-1982
			DE 3069272 D1	31-10-1984
			DK 255480 A	16-12-1980
			EP 0021750 A1	07-01-1981
FR 2736835	A	24-01-1997	FR 2736835 A1	24-01-1997
			AU 6618196 A	18-02-1997
			WO 9703708 A1	06-02-1997
US 5166187	A	24-11-1992	FR 2616318 A1	16-12-1988
			AT 63825 T	15-06-1991
			DE 3863011 D1	04-07-1991
			EP 0296078 A1	21-12-1988
			WO 8810123 A1	29-12-1988
			GR 3002084 T3	30-12-1992
			JP 2500723 T	15-03-1990